

وضعیت بیماری کالا آزار در استان چهارمحال و بختیاری و شناخت یک مورد روباه آلوده به لیشمانیوز احشایی بعنوان مخزن وحشی بیماری

دکتر قربانعلی شهابی*

چکیده:

طبق اطلاعات بدست آمده کشف اولین مورد بیماری در استان چهارمحال و بختیاری مربوط به قبل از سال ۱۳۴۵، می باشد و در سال ۱۳۴۵ و ۱۳۴۶ چهار مورد توسط دکتر دبیری و دکتر امینی مشخص و گزارش شده است. در سال ۱۳۶۷ مواردی از بیماری در خود استان تشخیص داده شد که از میان بیماران تعدادی جزء عشایر کوچنده بختیاری و تعدادی ساکن منطقه بودند. وجود بیماری در میان ساکنین ثابت منطقه این فکر را تقویت می کرد که بیماری بایستی در استان وجود داشته باشد. این فکر موجب گردید که به منظور شناخت مخزن وحشی بیماری مطالعه ای در منطقه کوه رنگ صورت گیرد. در میان ده عدد روباه صید شده در این منطقه یکی از آنها مبتلا به لیشمانیوز احشایی بود که فرم آماسیگوت انگل در کبد و طحال آن مشاهده گردید. در کالا آزار نوع مدیترانه ای سن ابتلا معمولاً زیر ۳ سال و در شیرخواران نیز مشاهده می شود. در استان چهارمحال و بختیاری در میان موارد مشکوفه بیماری که بطریقه مشاهده انگل صورت گرفته تقریباً ۸۰٪ موارد ۱-۲ ساله و ۲۰٪ بقیه بین سنین ۶-۲ قرار داشتند و هم چنین نسبت جنس مذکر به مؤنث ۲/۲۳ می باشد.

واژه های کلیدی: کالا آزار، لیشمانیوز احشایی، روباه

مقدمه:

فعالیت سیستم ایمنی فعال شده اند. شروع بیماری کالا آزار عموماً مرموز است، معمولاً تب، عرق، ضعف و کاهش وزن بتدریج جلب توجه می کند، شاید نشانه های دیگری مثل سرفه های خشک و ناراحتی های شکمی به خاطر بزرگی کبد و طحال برای ماهها ادامه یابد.

در بعضی از بیماران دوره بیماری خیلی سریع است و برجسته ترین یافته های فیزیکی عبارتند از تب بالا ۴۰-۳۸ درجه سانتیگراد، بزرگی کبد، بزرگی طحال که اغلب به ناحیه ایلیاک می رسد، لاغری که در کمربند شانه و قفسه سینه بخوبی مشهود است، تورم منتشر و

کالا آزار فرم سیستمیک بیماری لیشمانیوز است که بر اثر تکثیر انگل تک یاخته از خانواده لیشمانیا دونوانی در کبد، طحال، مغز استخوان و غدد لنفاوی ایجاد می شود. تظاهر کلینیکی بیماری ایجاد شده توسط گونه های مختلف لیشمانیا دونوانی مشابه است، اما سیمای اپیدمیولوژیکی متفاوت دارند.

دوره کمون لیشمانیوز احشایی اغلب ۱ تا ۳ ماه است، ولی می تواند کوتاهتر و در حد چند هفته باشد. موارد مستدلی از عفونت های پنهان و غیر مشکوک و با دوره کمون نامعین مشاهده شده که در شرایط کاهش

* استادیار گروه ایمنولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

متوسط غدد لنفاوی که در بیماران بعضی از مناطق جغرافیایی به صورت متغیر دیده می شود و گاهی تغییر رنگ پوست مشاهده می شود (اصطلاح هندی کالآزار به معنی بیماری سیاه به همین مناسبت آورده شده است). یافته های آزمایشگاهی ویژه شامل کم خونی، لکوپنی (عموماً تعداد گلبول های سفید کمتر از ۴۰۰۰ در میلیمتر مکعب)، ترومبوسیتوپنی، هیپوآلبومینمی و افزایش گلوبولین های پلی کلونال در مواردی که بیماری دارای دوره طولانی است وجود دارد.

در موارد پیشرفته بیماری ادم و آسیت ممکن است دیده شود و گاهی نیز خونریزی لثه و بینی وجود دارد. اگر چه کمپلکس های ایمنی در خون بیماران کالآزاری وجود دارند، ولی آنها آنقدر عمر نمی کنند تا بیماری های کلیوی یا بیماری های حاصل از کمپلکس های ایمنی در آنها ظاهر گردد (۱۵).

اولین موارد بیماری کالآزار ایران که مورد توجه قرار گرفت مربوط می شود به دو بیمار یکی اهل اردبیل و دیگری از تهران که توسط آقای دکتر عزیزی از پاریس گزارش شده است (۳).

اولین مورد کالآزار در ایران در سال ۱۳۲۸ در پسر بچه ۵ ساله ای از شهنسوار توسط دکتر پویا (۶)، دومین مورد در سال ۱۳۳۱ توسط Reid پزشک شرکت نفت در پسر بچه ای ۴ ساله از آبادان (۲۱) و سومین مورد توسط اقبال و همکاران در سال ۱۳۳۴ و از قسمت مرکزی ایران گزارش شده است (۱۳). بعد از آن موارد پراکنده ای از بیماری از نقاط مختلف ایران و توسط محققین دیگر گزارش گردیده است. بطوریکه تا پایان سال ۱۳۵۴ جمعاً ۱۲۰ مورد به طریقه مشاهده انگل از نقاط مختلف ایران گزارش شده است (۱۸). از سال ۱۳۵۵ که تست های سرولوژی اختصاصی برای تشخیص بیماری کالآزار افزایش یافت در دو استان کشور که بیماری به صورت بومی و اندمیک وجود داشت تا آخر همان سال حدود ۱۸۰۰ مورد

لیشمانیوز احشایی تشخیص داده شد و تا آخر سال ۱۳۷۲ بیش از ۴۳۰۰ مورد کالآزار از سرتاسر ایران مشخص شده است.

طی ۵ ساله (۱۳۶۸ - ۱۳۷۴) حدود ۳۰۰۰ مورد کالآزار تشخیص داده شده که در مقایسه با موارد قبل از آن (۱۳۶۸ - ۱۳۷۸) بیش از دو برابر کل موارد تشخیص داده شده در چهار دهه گذشته می باشد که این مقایسه روند افزایشی موارد کشف شده کالآزار را در سال های اخیر نشان می دهد (۱۰).

در استان چهارمحال و بختیاری بیماری کالآزار از سال های قبل وجود داشته ولی بعلت عدم وجود امکانات پزشکی کافی و عدم آگاهی پزشکان از وجود بیماری در منطقه و همچنین مشترک بودن علائم کلینیکی بیماری با بیماری مالاریا و بیماری های عفونی دیگر، مبتلایان به این بیماری تشخیص داده نمی شدند یا اینکه در مراکز بزرگتری مثل اصفهان و غیره شناسایی می شدند.

آقای دکتر دبیری از اصفهان قبل از سال ۱۳۴۵ دو مورد از بیماری را کشف کرده و مورد سوم در بخش عفونی بیمارستان نمازی شیراز تشخیص داده شد. هر سه مورد آنها اهل فرخشهر از استان چهارمحال و بختیاری بوده اند. همین محقق به اتفاق آقای دکتر حیدر امینی ۴ مورد دیگر از بیماری کالآزار را در سال ۱۳۴۵ و ۱۳۴۶ تشخیص داده و گزارش نموده اند که دو مورد از آنها اهل فرخشهر و شهرکرد و دو مورد دیگر از عشایر کوهرنگ بوده اند (۴). لازم به ذکر است که موارد گزارش شده از فرخشهر فرزندان دامدارانی بوده اند که ماههای تیر، مرداد، و شهریور را همراه خانواده خود به مناطق اردل و ناغان بیلاق می کرده و بقیه ماههای سال را در فرخشهر سکونت داشته اند.

اولین مورد تشخیص بیماری در استان، در اسفندماه ۱۳۶۶ توسط روانشاد دکتر عبدالحسین شهسواری و مؤلف به طریقه مشاهده انگل صورت گرفت. بیمار،

دختر بچه‌ای ۴ ساله اهل دیپلان بود و متعاقب آن موارد دیگری از مناطق کوه‌رنگ و بازفت تشخیص داده شد. طی سالهای ۱۳۶۷ تا ۱۳۷۶ در بیمارستان آیت‌اله کاشانی و علی اصغر شهرکرد، ۶۰ مورد از بیماری تشخیص داده شده است. تعدادی از موارد مکشوفه جزو عشایر کوچنده و تعدادی کاملاً ساکن منطقه می‌باشند و توزیع سنی آنان بین ۶-۱ سال بوده است.

مخزن انگل:

همانگونه که قبلاً نیز اشاره شد اولین مورد کالا آزار در ایران توسط آقای دکتر یحیی پویا و از شمال ایران گزارش شده و اولین مورد لیثمانیوز احشایی در سگ در همان منطقه و توسط همان محقق گزارش شده است (۱۹). متعاقب آن آلودگی چند سگ از تهران گزارش گردید (۱۶). همچنین مطالعاتی روی مخزن وحشی صورت گرفته و لیثمانیوز احشایی در سگ سانان وحشی از قبیل شغال و روباه از بعضی مناطق ایران گزارش شده است (۲۰، ۱۴، ۷). اخیراً آلودگی در بعضی از جوندگان مثل هامستر خاکستری (*Cricetus migratorius*) در منطقه مشکین شهر از استان آذربایجان شرقی به عنوان مخزن وحشی احتمالی بیماری کالا آزار گزارش شده است (۱۷).

در مناطقی که بیماری به صورت پراکنده (اسپورادیک) وجود دارد به احتمال قوی شغال و روباه منبع آلودگی برای انسان و هم چنین منبع آلودگی برای سگ‌ها در منطقه اندمیک می‌باشند (۲)، مطالعه‌ای که در منطقه کوه‌رنگ از استان چهارمحال و بختیاری صورت گرفت، روباه مبتلا به لیثمانیوز احشایی شناسایی شد ولی مطالعه روی سگ‌های منطقه نیز ضروری به نظر می‌رسد.

منطقه مورد مطالعه:

استان چهارمحال و بختیاری با شرایط خاص

جغرافیایی و آب و هوایی، منطقه‌ای است کوهستانی با وسعت حدود ۱۶۴۹۲ کیلومتر مربع در محدوده‌ای به طول جغرافیایی ۴۹ درجه و ۴۵ دقیقه تا ۵۱ درجه و ۲۵ دقیقه شرقی و عرض جغرافیایی ۳۱ درجه و ۹ دقیقه تا ۳۲ درجه و ۴۴ دقیقه شمالی و در میان رشته کوه‌های زاگرس واقع شده است. این استان از ناحیه شمال و شرق به استان اصفهان از غرب و جنوب به استانهای خوزستان و کهگیلویه و بویراحمد و از شمال غرب به استان لرستان محدود می‌باشد. مرکز این استان، شهرکرد و با ارتفاع ۲۰۶۶ متر یکی از مرتفع‌ترین شهرهای کشور به حساب می‌آید. منطقه کوه‌رنگ منطقه‌ای است کوهستانی واقع در حاشیه جبال زردکوه که دو رود زاینده رود و کارون از این منطقه سرچشمه می‌گیرند.

این منطقه دارای آب و هوای مرطوب معتدل با زمستانی بسیار سرد و مساحتی در حدود ۲۲۰۷ کیلومتر مربع است. در چلگرد تابستانها معتدل و زمستانهای بسیار سرد است. میانگین درجه حرارت در گرمترین ماه سال (تیرماه) ۲۱/۹ درجه سانتیگراد و در سردترین ماه سال (دیماه) برابر ۶/۴ درجه سانتیگراد است.

حداکثر دمای روزانه ماههای تابستان به ۳۰ درجه سانتیگراد می‌رسد و در زمستان حداقل مطلق درجه حرارت به ۳۳- درجه سانتیگراد رسیده است. میزان بارندگی اقلیم چلگرد از ۸۰۰ تا ۱۶۰۰ میلیمتر متغیر و میانگین آن ۱۲۲۴ میلیمتر است. منطقه کوه‌رنگ به خاطر داشتن چشمه سارهای فراوان و چراگاههای وسیع، منطقه ییلاقی بخشی از ایل بختیاری می‌باشد که از اوایل بهار تا اواخر تابستان به این منطقه آمده و سپس اوانل پائیز به منطقه قشلاقی یعنی استان خوزستان نواحی مسجد سلیمان، ایذه، لالی، نفت سفید، شوشتر و دزفول می‌روند و تعدادی از آنها نیز بدون قشلاق در منطقه ساکن می‌باشند (۹، ۵).

روش مطالعه:

چون کالآزار موجود در ایران از نوع مدیترانه‌ای است، مخزن بیماری سگ اهلی و سگ سانان وحشی از قبیل شغال و روباه است. در منطقه بختیاری چون سگ برای عشایر حیوان با ارزشی است، مطالعه بر روی این حیوان کار مشکلی است. لذا تصمیم به مطالعه مخازن وحشی نمودیم و از اوائل تا نیمه‌های شب در حاشیه جاده و روستاها و با استفاده از نور اتوموبیل لندرور و پروژکتور دستی روباه صید می‌شد و با کمک نور اتوموبیل از طحال و کبد حیوانات اسلاید تهیه می‌گردید.

لامهای تهیه شده سپس در آزمایشگاه دانشکده پزشکی پس از رنگ آمیزی گیمسا جهت مشاهده فرم آماستیگوت انگل مورد مطالعه میکروسکوپی قرار گرفتند ولیکن به علت عدم وجود امکانات کافی کشت و آزمایشات سرولوژیکی انجام نگردید.

چون هدف جستجوی حیوان آلوده در منطقه بود و نه میزان آلودگی حیوانات لذا با مشاهده اولین مورد آلودگی مطالعه متوقف گردید. از میان ده عدد روباه صید شده در طحال و کبد یکی از آنها فرم آماستیگوت انگل مشاهده گردید. حیوان صید شده، در مقایسه با سایر روباهها، ضعیف‌تر و موهای قسمت‌هایی از بدنش مثل زیر شکم و پاها ریخته بود.

بحث:

اگرچه بیماری لیشمانیوز احشایی (Visceral Leishmaniasis) در استان چهارمحال و بختیاری در دهه گذشته مورد توجه بعضی از پزشکان محترم قرار گرفته است. ولی طبق مدارک در دسترس سابقه بیماری مربوط به بیش از چهل سال قبل می‌باشد. سه مورد بیمار از فرخشهر، دو مورد توسط آقای دکتر دبیری از اصفهان و یک مورد در بیمارستان نمازی شیراز قبل از سال ۱۳۴۵ تشخیص داده شده

است. در سال ۱۳۴۵ دو مورد از کوهرنگ و شهرکرد و در سال ۱۳۴۶ دو مورد از فرخشهر و کوهرنگ بوسیله آقای دکتر دبیری مشخص و توسط دکتر امینی گزارش شده است (۴). لازم به ذکر است که از سه مورد بیمار اهل فرخشهر و مربوط به سالهای قبل از ۱۳۴۵ اطلاعات دقیقی در دست نیست. ولی مورد تشخیص داده شده در سال ۱۳۴۶ کودکی ۷ ساله و فرزند یکی از دامداران فرخشهری بوده که وقتی پدرش از خوزستان به کوههای اردل ییلاق می‌کرده (در تیرماه) به خانواده‌اش ملحق می‌شده و پس از قشلاق پدرش به خوزستان (در شهریور ماه) مجدداً به فرخشهر باز می‌گشته است. در مجموع راجع به وضعیت بیماری کالآزار در استان قبل از سال ۱۳۶۶ اطلاعات دقیقی جز موارد فوق وجود ندارد. علت این امر می‌تواند عدم تشخیص بیماری در استان و یا مراجعه بیماران به مراکز درمانی شهرهای بزرگتر باشد. با توجه به کوچ عشایر بختیاری به جنوب استان خوزستان (ایذه و حوالی آن) تصور می‌شد که افراد در استان مجاور یعنی استان خوزستان آلوده می‌شوند. ولی تشخیص مواردی از بیماری در میان کودکان غیر عشایر و ساکن منطقه بعد از سال ۱۳۶۶ و هم چنین وجود چنین وضعیتی در بیماران مربوط به سالهای قبل این تفکر را بوجود آورد که بیماری بایستی در استان وجود داشته باشد. مطالعه انجام شده روی مخزن وحشی بیماری در منطقه کوهرنگ و یافتن روباه آلوده به لیشمانیوز احشایی و با توجه به این نکته که قلمرو مهاجرت روباه بیشتر از چند کیلومتر نیست، و همچنین وجود بیماری در میان افراد غیر عشایر (غیر کوچنده) حکایت از این دارد که لااقل بیماران ساکن منطقه در خود استان آلوده و بیمار شده‌اند. لذا می‌توان گفت که وجود بیماری کالآزار ارتباطی به کانونهای آلوده همجوار استان ندارد. طی سالهای ۱۳۶۷ الی ۱۳۷۶ تعداد ۶۰ مورد از بیماری در

این مطالعات نشان می‌دهند که انجام تست های سرولوژی مخصوصاً DAT ساده‌تر می‌باشند، و موارد بیشتری از بیماری مورد شناسایی قرار می‌گیرند. همانگونه که قبلاً اشاره شد موارد شناسایی شده بیماری در این استان افرادی هستند که خودشان مراجعه کرده‌اند و به طریقه آزمایشات انگل شناسی تشخیص داده شده‌اند. با توجه به ارزش و اهمیت تست های سرولوژی چنین به نظر می‌رسد که اگر با استفاده از تست های مذکور مطالعات سرواپیدمیولوژی و بیماریابی صورت گیرد موارد خیلی بیشتری از مبتلایان به کالآزار مورد شناسایی قرار خواهند گرفت. با توجه به شناسایی مخزن وحشی (رویه) در منطقه و اینکه اکثر موارد مبتلایان به کالآزار (> ۹۰٪) بین سنین ۱-۴ ساله بوده‌اند، بنابراین چنین به نظر می‌رسد که کالآزار در استان چهارمحال و بختیاری سیمایی از کالآزار نوع مدیترانه‌ای را دارد.

بیمارستان آیت اله کاشانی و مرکز کودکان علی‌اصغر از طریق پونکسیون مغز استخوان و مشاهده انگل تشخیص داده شده است، که همگی بیمارانی بوده‌اند که خودشان به پزشک مراجعه نموده‌اند. روش‌های سرولوژی از قبیل ایمونوفلورسانس مستقیم (IFAT) و الیزا (ELISA) برای تشخیص بیماری کالآزار در مناطقی از ایران به طور موفقیت آمیزی مورد استفاده و ارزشیابی قرار گرفته‌اند (۱۱، ۱۰، ۸). در ایران نیز از سال ۱۳۶۶ برای بررسی سرواپیدمیولوژی لیشتمانیوز احشایی از تست آگلوتیناسیون مستقیم (DAT) استفاده شده است (۱۲، ۲).

در مطالعه‌ای که بین سالهای ۶۹-۱۳۶۴ در مراجعین مشکوک به کالآزار بیمارستان مشکین شهر انجام گرفته است ۴۷۹ مورد تست DAT با معیارهای $\frac{1}{32}$ یا بیشتر مثبت بوده‌اند که در پونکسیون مغز استخوان ۶۹٪ این افراد انگل نیز مشاهده شده است (۲۲).

منابع:

- ۱- ادریسیان غلامحسین، حجازان هما، عطائیان علی، کنعانی اصغر، افشار عباس، سرکیسیان ماریانتر. استفاده از تست آگلوتیناسیون مستقیم در تشخیص بررسی سرواپیدمیولوژی کالآزار در ایران. ارائه شده در اولین کنگره سراسری بیماریهای انگلی در ایران (دانشگاه علوم پزشکی گیلان ۲۰-۲۲ آذرماه ۱۳۶۹).
- ۲- ادریسیان غلامحسین. لیشتمانیوز احشایی در ایران و نقش تست های سرولوژی در تشخیص و بررسی اپیدمیولوژی آن. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، شماره ۲: ۹۷-۱۰۸، ۱۳۷۵.
- ۳- امینی حیدر. سیر بیماری کالآزار و عوامل اپیدمیولوژی آن با توجه به اپیدمیولوژی بیماری در ایران. انتشارات علمی دانشکده بهداشت و مؤسسه تحقیقات بهداشتی، شماره ۱۸۲۱: ۲۰، ۱۳۴۹.
- ۴- امینی حیدر. بررسی بیماری کالآزار در عشایر بختیاری و قشقای. انتشارات علمی دانشکده بهداشت و مؤسسه تحقیقات بهداشتی، شماره ۱۷۱۸: ۱۳-۱، ۱۳۴۸.
- ۵- بیات عزیرالله. کلیات جغرافیای طبیعی و تاریخی ایران. از انتشارات امیرکبیر تهران، ۴۴۳-۴۴۲، ۱۳۶۷.
- ۶- پویا یحیی. مطالعه لیشتمانیوز احشایی در استان های او ۲. نامه ماهانه دانشکده پزشکی تهران، شماره ۷: ۳۵۹-۳۶۱، ۱۳۲۸.
- ۷- عبائی محمدرضا. تعیین خون فعالیت های پشه خاکی ها و مخازن حیوانی لیشتمانیوز احشایی در مشکین شهر. پایان نامه فوق لیسانس علوم بهداشتی رشته حشره شناسی پزشکی دانشکده بهداشت. دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۶۸.
- ۸- مراغی شریف، ادریسیان غلامحسین، ابراهیم زاده عادله. کالآزار در خوزستان (قسمت اول ۱۹۷۱ تا ۱۹۸۰) مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، شماره ۴: ۱-۷، ۱۳۷۱.

۹- نشریه هواشناسی و اقلیم استان چهارمحال و بختیاری (۱۳۷۶).

- 10- Edrissian GhH.; Darabian PA. Comparison of enzyme linked immunosorbent assay and indirect fluorescent antibody test in the serodiagnosis of cutaneous and visceral leishmaniasis in Iran. Transaction of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene, 73(3): 289-292, 1979.
- 11- Edrissian GhH.; Darabian P.; Zovein Z, Seyedi-Rasti MA.; Nadim A. Application of the indirect fluorescent antibody test in the serodiagnosis of cutaneous and visceral leishmaniasis in Iran. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 75(1): 19-24, 1981
- 12- Edrissian GhH.; Ahanchin AR.; Gharachahi AM.; & etal. Seroepidemiological studies of visceral leishmaniasis and search for animal reservoir in Fars province Southern Iran. Iranian Journal of Medical Sciences. 18: 99-105, 1993.
- 13- Eghbal M.; Mofidi Ch.; Agir A. Kala-Azar aux environs de Teheran. J Sem Hoy Paris, 31: 203-206, 1955.
- 14- Hamidi AN.; Nadim A.; Edissian GhH.; Tahvildar-Bidruni G.; Javadian E. Visceral leishmaniasis of jackals and Dogs in northern Iran. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 76(6): 756-757, 1982.
- 15- Kenneth S. warren, Adel A.F Mahmoud. Tropical and Geographical Medicine, Second ed. U.S.A Mc. Grow-Hill, Inc, PP, 296-308, 1990.
- 16- Mobedi I.; Nadim A.; Sadeghi V. Canine visceral leishmaniasis in Tehran. 8th International Congress of Tropical Medicine and Malaria, Tehran, 7-15 September 1968.
- 17- Mohebbali M.; Nassiri-Konary M.; Kanani A & etal. Grocetulus migratorus (gray hamster) another probable reservoir of Kala-Azar in Meshkin-Shahr, North west Iran. Iranian Journal of Poublic Healts (in press).
- 18- Nadim A.; Navid-Hamidi A.; Javadian E.; Tahvildar-Bidruni Gh.; Amini H. Present status of kala-azar in Iran. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 27: 25-28, 1978.
- 19- Poua Y. Studies on visceral leishmaniasis in the Caspian area. J Med Fac Tehran, 7: 355, 1950.
- 20- Rafyi A.; Niak A.; Naghshineh R. Canine visceral leishmaniasis in Iran. J Veterinary Record, 83: 269-710.
- 21- Reid HA. Kala-Azar in South Persia. Trans R Soc Trop Med Hyg, 46: 555-557, 1952.
- 22- Soleiman-Zadeh G.; Edrissian Gh. H.; Movahed -Danesh Am.; Nadim A. Epidemiological aspects of kala-azar in Meshkin-Shahr, Iran: Human infection. Bulletin of the world Health Organization. 71: 759-762, 1993.